FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

1049

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michel BENMUSSA

Né le 25 Mai 1943, à Tunis (Tunisie)

Présentée et soutenue publiquement le 196

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES AMINO-ACIDOPATHIES L'HOMOCYSTINURIE

Président : M. J. MARIE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michel BENMUSSA
Né le 25 Mai 1943, à Tunis (Tunisie)

Présentée et soutenue publiquement le 196

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES AMINO-ACIDOPATHIES L'HOMOCYSTINURIE

Président : M. J. MARIE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1969

A MON PÈRE

In memoriam.

A MA MÈRE

A MES FRÈRES

Dont l'affection est pour moi un encouragement de tous les instants.

A JOYCE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A Monsieur le Professeur JULIEN-MARIE

Professeur de Clinique Médicale des Enfants
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux
Directeur de l'Institut de Pédiatrie Sociale
Officier de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur C. BERNARD

A Monsieur le Docteur J. RAMON

A Monsieur le Docteur E. VILLAIN

Avec toute ma reconnaissance pour l'accueil qu'ils m'ont réservé dans leur Service.

AUX MÉDECINS
DU CENTRE HOSPITALIER DE SENS

Monsieur le Docteur C. BERNARD

Monsieur le Docteur Y. BERTHIER

Monsieur le Docteur R. BLINDER

Monsieur le Docteur J. CHRÉTIEN

Monsieur le Docteur J. DEVOIZE

Monsieur le Docteur J. GALLAIS

Monsieur le Docteur J.-C. JARY

Monsieur le Docteur J. RAMON

Monsieur le Docteur E. VILLAIN

Avec toute ma reconnaissance pour leur enseignement et leur gentillesse.

I. — AVANT-PROPOS

Les progrès de la biochimie ont été mis au service de certains diagnostics positifs et différentiels qui, en particulier en pédiatrie, ont ouvert un nouveau chapitre de la pathologie congénitale. Nous voulons parler de ces erreurs congénitales métaboliques, héréditaires et familiales, devant lesquelles le médecin se trouve désarmé : d'abord parce que trop souvent le trouble n'est découvert que tardivement, alors que les conséquences anatomo-pathologiques sont devenues irréversibles ; ensuite parce qu'un défaut métabolique congénital ne peut pas se corriger ; toutefois, on peut pallier le retentissement qu'il risque d'avoir sur l'organisme en cours de développement. Le dépistage de plus en plus systématique de la phénylcétonurie chez le nouveau-né a déjà réussi à éviter un certain nombre d'arriérations mentales qui, laissées à elles-mêmes, sont profondes et définitives.

Le syndrome métabolique caractérisé par la phénylcétonurie appartient à ces défauts congénitaux métaboliques concernant les acides aminés. Or, des recherches poursuivies ces dernières années ont permis de préciser d'autres localisations de ces défauts métaboliques congénitaux des amino-acides ; en particulier, depuis maintenant sept ans, on a pu identifier un défaut congénital du métabolisme de la méthionine, réalisant lui aussi un syndrome complexe appelé homocystinurie : syndrome qui vient par ordre de fréquence décroissante immédiatement après la phénylcétonurie. Il en diffère à certains égards, s'en rapproche à d'autres, puisqu'ici

encore nous trouvons des manifestations neuropsychiques pouvant aller jusqu'à l'arriération mentale, des signes oculaires, une atteinte hépatique, des troubles cutanés, circulatoires périphériques, des perturbations cardio-vasculaires et sanguines à type de thrombose, des troubles osseux. Ces divers éléments s'associent de façon variable et avec des intensités différentes d'un cas à l'autre. Ici encore, la notion de transmission selon le mode autosomique récessif s'oppose, dans l'état actuel de nos connaissances, à une prévention et même à un traitement de l'anomalie métabolique. On cherche à en limiter le retentissement, mais les essais thérapeutiques jusqu'ici tentés ne sont guère encourageants. Pourtant, les pédiatres, les généticiens, les biochimistes ne se découragent pas, et chaque cas observé est étudié, publié, avec l'espoir de faire avancer une question qui est loin encore d'être totalement élucidée. Mais les résultats obtenus dans la phénylcétonurie font espérer pour l'homocystinurie un avenir moins sombre que ne l'est son présent.

On sait déjà, ce qui est une première acquisition, que l'homocystinurie est une maladie héréditaire du métabolisme, liée à un défaut de *cystathionine synthétase ;* on sait aussi que le déficit enzymatique se situe sur la voie métabolique qui conduit de la méthionine à la cystéine. On dispose de méthodes de diagnostic de l'anomalie. On en connaît bien maintenant les différentes manifestations cliniques et les aspects anatomo-pathologiques. On en a précisé la position nosologique, en particulier vis-à-vis de la maladie de Marfan. Enfin la relative fréquence de cette dysmétabolie des acides aminés lui donne un surcroît d'intérêt en pédiatrie. C'est pourquoi nous avons décidé de consacrer notre thèse à l'homocystinurie.

Nous avons établi le plan de travail que voici :

— tout d'abord, nous rappellerons les travaux qui, depuis 1962, et l'observation princeps de N.A.J. Carson, ont permis de constituer un important dossier de la question ;

— nous préciserons ensuite la nature et la situation du trouble métabolique ;

— nous en ferons une étude génétique, puisque les cas familiaux et consanguins confirment qu'il s'agit d'une tare transmissible ;

— nous décrirons les différents éléments anatomo-cliniques dont la réunion constitue le syndrome et qui concernent la plupart des sphères neuropsychiques, oculaires, digestives, cutanées, circulatoires, osseuses ;

— nous verrons comment obtenir un diagnostic positif et un diagnostic différentiel et nous rappellerons les quelques tentatives thérapeutiques faites jusqu'ici.

II. — HISTORIQUE

C'est en 1962 que l'étude des malades retardés mentaux a conduit Carson et Neill en octobre, Gerritzen, Vaughn et Waisman en décembre, à déceler un nouveau type d'anomalie métabolique concernant cette fois un trouble de la transformation de la méthionine en cystine, avec pour résultats chimiques une élimination urinaire accrue de cystine : le syndrome prit le nom d'*homocystinurie.*

On ajoutait donc un nouvel aspect biochimique au chapitre étiologique de certaines encéphalopathies congénitales relevant d'une « erreur métabolique ». C'est en 1923 que Garrod avait déjà proposé la rubrique nosologique nouvelle des « Inborn errors of metabolism ». On devait par la suite individualiser plusieurs syndromes biologiques présentant des troubles particuliers du développement neuropsychique : oligophrénie phényl-pyruvique, maladie de Hartnup, syndrome oculo-cérébro-rénal de Lowe. On put bientôt reconnaître l'importance des troubles du métabolisme de certains acides aminés. Avec l'introduction des méthodes chromatographiques, de nouveaux syndromes purent être décrits, et caractérisés sur le plan biochimique par l'élimination urinaire excessive, ou par l'accumulation anormale dans le sang d'un ou de plusieurs acides aminés : arginine, acide succinique, glycine, proline, cystathionine, citrulline, enfin, plus récemment, histidine.

On en était là des recherches et des études qui, sans avoir encore de déductions thérapeutiques, permettaient au moins de mieux pénétrer le mécanisme de certaines lésions congénitales du

névraxe, lesquelles coexistent d'ailleurs avec tout un cortège d'autres symptômes, de moindre importance pratique, mais nullement négligeables.

C'est alors qu'en 1962, Nina CARSON et D.W. NEILL décrivirent un nouvel exemple d'encéphalopathie congénitale d'origine métabolique ; en examinant systématiquement des retardés mentaux dans des établissements de l'Irlande du Nord, ces auteurs ont décelé des anomalies métaboliques qui ne s'inscrivaient pas dans celles connues jusqu'alors : il s'agissait d'un trouble du métabolisme des *acides aminés soufrés,* avec élimination anormalement importante d'*homocystine.*

Nous résumerons ici cette observation princeps, d'autant plus intéressante que d'emblée elle illustre le caractère familial de la tare, puisqu'elle concerne deux sœurs :

La maladie est décrite par CARSON et NEILL chez deux sœurs de six et quatre ans, présentant toutes deux :

— une morphologie particulière, avec retard staturo-pondéral ;

— une oligophrénie et une paraplégie spasmodique.

Alors que le restant de la famille paraît indemne, les deux petites malades se distinguent de la fratrie et se ressemblent singulièrement entre elles : cheveux blonds, fins, secs, rares ; yeux bleus avec iridonèse bilatérale, du fait d'une luxation postérieure du cristallin, genu valgum, pied creux, hypotonie abdominale. On a noté un retard dans l'acquisition du langage : l'aînée ne commençant à parler qu'à cinq ans ; actuellement, à six ans, seuls quelques mots sont acquis ; la seconde à quatre ans ne parle pas ; l'âge mental de l'aînée est évalué à deux ans. La marche a eu lieu à quinze mois dans les deux cas, mais il existe un important retard pondéral et statural. L'examen neurologique a révélé des réflexes vifs, une réponse en extension à l'excitation plantaire. On note chez l'aînée quelques crises d'épilepsie généralisée et, en quelques mois, des difficultés progressives à la marche, du fait d'une spasmodicité croissante. Il existe également un déficit unilatéral de la loge antéro-externe avec pied tombant, ce qui paraît traduire une participation périphérique. Enfin l'atteinte hépatique, sous forme d'une hépatomégalie chez l'aînée, est confirmée par une stéatose dif-

fuse à la ponction-biopsie. Un troisième enfant, actuellement âgé de dix-huit mois, paraît normal.

En même temps que paraissait ce travail princeps, GERRITZEN, VAUGHN et WAISMAN décrivaient les moyens d'identifier l'homocystine dans les urines de certains malades présentant un syndrome complexe avec arriération mentale.

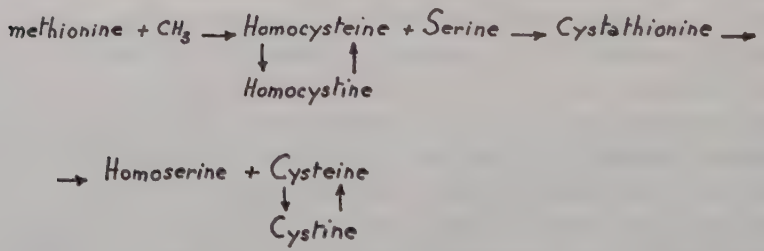
CARSON et ses collaborateurs, en 1963, poussaient plus loin leurs investigations, en particulier par des recherches familiales, tandis qu'à leur tour, et toujours en 1963, KOMROWER et WILSON reprenaient la description du syndrome. WHITE, en 1964, se plaçait sous l'angle d'une atteinte neuro-psychiatrique. WAISMAN et GERRITZEN, à la lumière de cas personnels, pouvaient affirmer que l'homocystinurie est une erreur du métabolisme de la méthionine. NOUAILHAT, en 1964, faisait connaître cette nouvelle cause d'encéphalopathie congénitale, tandis que MUDD posait l'hypothèse de la nature enzymatique du trouble, par défaut de la *synthétase de la cystathionine ;* une étude de fragments hépatiques prélevés par ponction-biopsie — puisque les tissus plus accessibles (peau, cellules sanguines) manquent normalement de cet enzyme — purent montrer qu'en effet leur malade présentait un taux très faible d'activité de synthétase de cystathionine, normalement abondante dans le cerveau humain, mais très rare chez les homocystinuriques, avec même absence totale de synthétase cérébrale. ARNOTT et GREAVES, toujours en 1964, précisaient la nature de l'atteinte oculaire dans le syndrome. SCHMINKE et collaborateurs, en 1965, axaient leurs recherches sur l'aspect génétique du trouble métabolique, et étudiaient 20 familles totalisant 38 membres atteints. HALL, en 1965 encore, procédait à une étude métabolique de l'affection. CARSON relevait 10 cas dans 7 familles. CHOU et WAISMAN ont publié une étude anatomique chez un enfant d'un an, et décrit une dégénérescence spongieuse du système nerveux central. Dans une famille noire, THOMAS et HOLLOWELL, en 1966, décrivent plusieurs cas d'ectopie du cristallin dans une même famille ; mais les recherches biochimiques se poursuivent et PERRY, HANSEN, BAR et MAC DOUGALL, par chromatographie bidimensionnelle sur papier, peuvent détecter un nouvel acide aminé sulfuré dans les urines des sujets homocystinuriques : l'A.I.C.H.R. BADOUAL, en 1966, compare et

oppose homocystinurie et maladie de Marfan ; Gaudier, François et leurs collaborateurs, de Lyon, publient en 1966 un cas personnel d'homocystinurie, puis en 1967 trois nouveaux cas. Gajdos résume, en 1967, les travaux publiés sur la nature biochimique de l'anomalie ; Uhlendorf et Mudd utilisent un test capable de mettre en évidence le défaut enzymatique de l'homocystinurie : la culture de fibroblastes cutanés (1968) dont la technique et les résultats sont commentés par Gajdos la même année.

Le rappel de la littérature relative à la question qui nous occupe ici ne serait pas complet si nous ne mentionnions le beau travail de J. Boisse, publié en 1968, et donnant une orientation clinique du diagnostic des amino-acidopathies. Au lieu d'envisager les divers défauts métaboliques possibles, cet auteur prend au contraire un par un les symptômes trouvés dans l'une ou l'autre amino-acidopathie : signes urinaires, neuropsychiques, oculaires, dermatologiques, hématologiques, cardio-vasculaires, rénaux, digestifs, hépatiques surtout. Pour l'étude d'un trouble métabolique spécifique des acides aminés, il suffit de se reporter à cette très complète étude.

III. — ETUDE DU TROUBLE METABOLIQUE

Par une réaction simple utilisant le cyanure et le nitroprussiate, il est possible de détecter dans les urines la présence d'acides aminés soufrés. En principe, cette réaction est révélatrice de la présence de cystine ; mais les méthodes chromatographiques ont permis de préciser qu'il s'agit en réalité d'un dérivé voisin, la l-homocystine qui, dans les conditions normales, est absente de l'urine. Divers dosages ont permis d'établir, en outre, qu'il y avait rétention sanguine élevée de ce corps qui était anormalement excrété, sans modification de sa clearance rénale. Les travaux princeps de N.A.J. CARSON et collaborateurs, les commentaires de NOUAILHAT ont permis d'établir que les taux urinaire et plasmatique de la cystine ne sont pas modifiés, alors que dans le plasma on trouve des chiffres augmentés de méthionine sans que son excrétion rénale s'accroisse. Or, entre ces différents corps, il a été possible d'établir une filiation métabolique que nous représenterons comme suit :



Il existe donc bien une perturbation de ce métabolisme. Mais il reste à lui donner une explication ; plusieurs hypothèses ont été avancées :

— La conversion de la méthionine en cystéine peut être interrompue en un point quelconque de la chaîne, au-delà de l'étape homocystéine. Carson a d'abord envisagé un possible rôle de carence en cystine dans l'apparition des manifestations pathologiques. Pour le contrôler, l'un des enfants atteints a été soumis à une épreuve de surcharge en cystine, administrée par voie buccale pendant plusieurs mois. Le résultat a été négatif, en ce sens que les crises comitiales se sont répétées et que la paraplégie s'est aggravée. Il est vrai que ces constatations ne sauraient exclure l'intervention d'une telle carence à un stade précoce dans le déterminisme de lésions nerveuses devenues irréversibles.

Mais l'administration par voie buccale de méthionine n'élève, très paradoxalement, que très discrètement l'homocystinurie, alors que la méthionine elle-même est excrétée, tandis qu'augmente sa clearance rénale : il y aurait donc un trouble du métabolisme et de la réabsorption tubulaire de la méthionine sans que soit pour autant élucidé le mécanisme qui préside à l'élimination d'homocystine.

— On pourrait alors envisager le rôle d'un trouble enzymatique des processus d'oxydo-réduction cellulaire, aboutissant à la formation anormale d'homocystine à partir de l'homocystéine, ou encore à l'intervention d'une déviation de l'homocystéine vers l'acide alpha-aminobutyrique sous l'action d'une désulfhydrase.

— On a enfin constaté l'élévation des taux de leucine-aminopeptidase et de déshydrogénase isocitrique dans le sérum sanguin. Ce serait là un autre argument en faveur d'une atteinte hépatique qui, précisément, a été objectivée par ponction-biopsie chez certains malades : dans un des cas princeps de Carlson, sous la forme de stéatose.

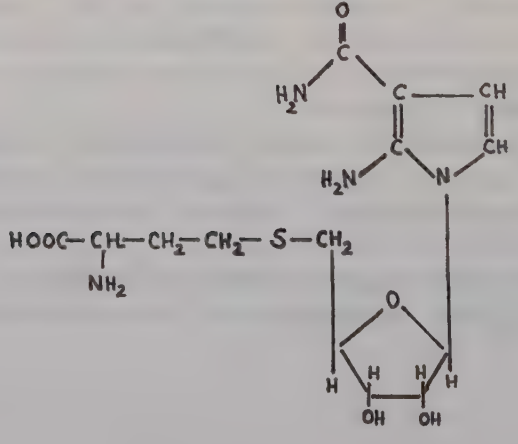
Chez les membres des familles de malades, on peut trouver en l'absence de toute manifestation clinique du trouble métabolique, des réponses anormales à l'épreuve de surcharge en méthionine.

Il a donc été très rapidement établi que l'homocystinurie était un défaut congénital du métabolisme de la méthionine avec, pour

traduction biochimique, un taux sanguin élevé de méthionine et d'homocystéine, et une excrétion urinaire importante de cystine. On a également admis que l'affection était déterminée par une déficience en cystathionine-synthétase : cette dernière catalysant la formation de cystathionine à partir de la sérine et de l'homocystéine. Ce dernier composé rend naissance par déméthylation de la méthionine (GAJDOS). Cette déficience enzymatique entraîne une formation défectueuse de la cystathionine dans le cerveau et le foie. La cystathionine, qui est un des amino-acides libres majeurs du cerveau humain, est absente, ou très diminuée dans le tissu cérébral des sujets décédés à la suite des troubles provoqués par l'homocystinurie.

Mais on a continué à avancer dans les connaissances des perturbations métaboliques en cause : on sait que l'homocystéine et la méthionine excrétées dans les urines ne correspondent qu'à une petite fraction de la surcharge en méthionine, malgré le blocage de la synthèse de la cystathionine, voie de dégradation principale de la méthionine.

PERRY, HANSEN et MAC DOUGALL, avec H.P. BAR, ont entrepris des recherches sur d'autres composés sulfurés dans les urines, afin d'expliquer cette discordance. En procédant à des examens chromatographiques des urines de sujets atteints d'homocystinurie, ils ont découvert un nouvel amino-acide soufré. L'isolement de plusieurs milligrammes de ce composé à partir des urines d'un de ces malades a permis d'établir sa composition chimique : il s'agit de 5-amino-4-imidazole-carboxamide 5'-S-homocystéinylriboside, dit A.I.C.H.R., dont la formule développée est la suivante :



Par chromatographie bi-dimensionnelle sur papier, il a été facile de mettre en évidence la présence de l'A.I.C.H.R. dans les urines, chez 6 des 7 malades homocystinuriques étudiés. Le seul cas donnant une recherche négative concernait un nourrisson maintenu depuis la naissance à un régime pauvre en méthionine et présentant de ce fait une excrétion urinaire très faible d'homocystéine. Chez les 6 autres malades, l'élimination rénale de l'A.I.C.H.R. a pu s'élever jusqu'à une valeur de 0,3 m.moles par gramme de créatinine urinaire.

Mais il reste à préciser *l'origine* de l'A.I.C.H.R. : origine métabolique qui demeure incertaine, et que plusieurs hypothèses peuvent élucider. Un fait est certain ; ce composé est en rapport non seulement avec la métabolisme de la méthionine, mais aussi avec le métabolisme des purines. La 5-amino-4-imidazolcarboxamide est en effet un précurseur obligatoire au cours de la biosynthèse des purines. Et il reste également à établir le rôle éventuel de l'A.I.C.H.R. dans le déterminisme des manifestations pathologiques de l'homocystinurie.

De récents travaux de Uhlendorf et Mudd enfin (1968) précisent que, dans l'homocystinurie, il existe une déficience enzymatique certaine : déficience qui concerne la cystathionine synthétase. Cet enzyme appartenant à la voie métabolique de la formation de cystéine à partir de la méthionine, catalyse la condensation de l'homocystéine et de la sérine en cystathionine. Dans les cultures de fibroblastes provenant de la peau des sujets atteints d'homocystinurie typique, Uhlendorf et Mudd ont constaté dans les 6 cas étudiés une très forte diminution de l'activité de la cystathionine synthétase par rapport aux activités des cultures de fibroblastes cutanés prélevés chez 21 témoins.

De plus, ces auteurs ont noté une activité élevée de l'enzyme dans les cultures de cellules fœtales présentes dans le liquide amniotique prélevé par voie trans-abdominale entre la douzième et la vingtième semaine de la grossesse : il doit donc être possible de diagnostiquer l'homocystinurie au cours même de la vie intra-utérine.

Autre intérêt de ces observations, on a souvent pensé que les cellules des mammifères avaient tendance à perdre en culture des fonctions spécialisées, y compris certaines activités enzymatiques : les recherches de UHLENDORF et MUDD montrent au contraire que, par culture cellulaire, il est possible d'étudier des déficiences enzymatiques héréditaires humaines.

IV. — ETUDE GENETIQUE

Replacée dans le groupe des erreurs métaboliques congénitales, l'homocystinurie était d'emblée considérée comme une maladie familiale, héréditaire, et cela d'autant plus que les observations princeps de Carson concernaient deux sœurs. Très vite, par conséquent, des études génétiques furent entreprises afin de préciser le mode de transmission de la tare. Dans le premier travail de Carson, la famille des deux malades a été étudiée en détail, et aucune tare semblable, aucun fait de consanguinité n'avaient été relevés par les auteurs. Mais du côté maternel, on avait noté plusieurs cas de psychoses délirantes. Et surtout l'examen des urines de 21 membres de la famille avait été normal. Par contre, l'épreuve de surcharge en méthionine avait donné chez la mère des petites malades des réponses pathologiques comparables à celles des enfants atteints de la maladie. Carson concluait qu'il semblait hors de doute que le trouble métabolique était transmissible. L'accumulation des observations permit de préciser que cette transmission se faisait selon le mode récessif autosomique — alors que la maladie de Marfan, à laquelle l'homocystinurie a été à la fois comparée et opposée, nous y reviendrons, se transmet selon le mode dominant. Seul à notre connaissance le cas de Gaudier, François, Biserte et collaborateurs comporte une consanguinité démontrée chez les parents, deux autres enfants de la fratrie étant eux-mêmes atteints du trouble métabolique.

On doit à Neil Schimke, Mac Kusick et Huand une importante étude de 20 familles d'homocystinuriques, avec 38 membres atteints. Sur ces 38 malades, 22 sont de sexe masculin. Les deux

parents ont été trouvés normaux dans chaque cas. Quatre des adultes atteints sont mariés à des femmes normales, et les 10 enfants au total sont indemnes. Chez un enfant, réalisant le syndrome, on trouve dans les antécédents familiaux, un oncle malade. Comme toutes les erreurs métaboliques congénitales décrites par GARROD, l'homocystinurie est donc bien héréditaire en tant que tare autosomique récessive. Cependant le calcul de la probabilité des sujets atteints selon les lois de la transmission récessive ne correspond pas aux faits observés. C'est ainsi que, dans les observations familiales de SCHIMKE, avec 38 cas observés, le calcul avait fait prévoir 31 membres atteints seulement. Si cependant on retire le sujet atteint des fratries auxquelles il appartient, on ne trouve plus qu'une fréquence de 25 %. Chez les parents des malades, on a trouvé une fois des cousins germains, et la consanguinité a été suspectée dans 3 autres cas.

Certaines anomalies cliniques trouvées ont été ramenées à l'hypothèse d'un état hétérozygote chez certains parents. C'est ainsi que SCHIMKE a constaté :

— dans un cas, un tracé électro-encéphalographique anormal ;
— dans un cas, un petit colobome cristallin ;
— dans plusieurs cas, des états psychopathiques et des suicides survenant dans la famille de l'un ou des deux parents.

La famille étudiée par THOMAS et HOLLOWELL est de race noire ; sur 12 membres, y compris les parents, 4 membres de la fratrie sont atteints. Au moment de l'étude, on a trouvé une fille de quinze ans vue pour douleur de l'œil droit, d'installation subite, avec perte de l'acuité visuelle depuis cinq semaines. Il s'agissait d'une dislocation du cristallin. Mais le reste de l'examen apporta des précisions au niveau du psychisme, avec net retard mental, du squelette, de l'appareil cardio-vasculaire ; on retient d'abord le diagnostic de syndrome de Marfan, jusqu'à ce que parmi les examens biologiques, on note la présence d'homocystinurie, ce qui fait réviser le diagnostic.

Sa sœur, âgée de onze ans, vue elle aussi pour douleur de l'œil droit depuis trois semaines, sans notion de traumatisme ; à cinq et sept ans, l'enfant a présenté des crises convulsives.

Un examen général incite à penser à un syndrome de Marfan de forme fruste ; mais la présence d'homocystine dans les urines modifie le diagnostic.

On étudie alors la famille de ces deux malades, afin de rechercher une éventuelle tendance héréditaire des anomalies observées dans les 2 cas. Des anomalies oculaires sont trouvées chez une sœur de cinq ans et un frère de sept ans, mais sans retard mental ni aucun des symptômes du syndrome de Marfan. Par contre, ces deux enfants ont présenté une nette homocystinurie. Les six autres membres de la fratrie, de même que les deux parents, ont été trouvés indemnes de toute anomalie oculaire et osseuse, et l'examen des urines a été normal.

Des recherches effectuées chez les parents plus éloignés de cette famille sont demeurées négatives, tant pour un syndrome de Marfan que pour une homocystinurie.

Le caractère à la fois familial, transmissible et récessif apparaît donc bien dans ces exemples. Il faudrait pouvoir étendre davantage les investigations chez les parents plus éloignés, car il est certain que l'on trouverait d'autres exemples soit du syndrome complet d'homocystinurie, soit des manifestations dissociées de cette erreur métabolique congénitale et transmissible.

* *

Devant la découverte d'une homocystinurie soit complètement stigmatisée, soit exprimée par un ou plusieurs des caractères anatomo-cliniques et biologiques, on peut se demander quel pronostic il en faut attendre. Seule la statistique de Schimke permet de répondre à cette question : sur les 38 cas relevés dans 20 familles, 10 sujets parents de malades avérés et révélés par la recherche systématique dans les urines sont morts entre trois et vingt-huit ans, avec pour cause directe ou indirecte une occlusion vasculaire par thrombose. Vingt-huit malades qui survivent avaient atteint, lors de l'enquête, un âge allant de six ans à quarante-cinq ans.

V. — LES ELEMENTS ANATOMO-CLINIQUES

Puisque c'est à partir d'une arriération mentale que l'homocystinurie a été identifiée, nous donnerons aux manifestations neuropsychiques la première place dans la description anatomo-clinique du syndrome ; puis nous verrons, autre signe primordial qui lui sert à dépister les formes familiales, l'atteinte oculaire, ectopie du cristallin et cécité de l'œil atteint ; les signes digestifs, essentiellement hépatiques, cutanés, à forme d'hypopigmentation, les troubles circulaires périphériques, les troubles cardio-vasculaires et sanguins, qui donnent lieu à des accidents de thrombose, enfin les troubles osseux, tels seront les éléments que nous allons successivement envisager, tout en sachant bien qu'ils coexistent et s'associent pour la réalisation complète de l'anomalie métabolique.

- *Les manifestations neuropsychiques :*

Elles peuvent manquer dans les formes latentes, purement biologiques, ou au contraire occuper le devant de la scène dans les formes complètes.

L'encéphalopathie congénitale est commune à toutes les aminoacidopathies. Mais elle offre des degrés variables d'intensité. Dans leurs 3 observations, GAUDIER et FRANÇOIS avec leurs collaborateurs trouvent réunies les anomalies oculaires, morphologiques, osseuses, vasculaires, et un retard intellectuel.

SCHIMKE indique que la majorité des malades observés ont présenté une arriération mentale d'importance variable ; toutefois,

sur 38 sujets atteints, 16 avaient une intelligence normale, certains présentant même un niveau élevé, avec de fortes études ou chez l'adulte un poste important. Toutefois, souvent on constate une scolarité lente, la lecture étant acquise, mais le raisonnement semblant difficile ; 7 enfants auraient dû être placés étant donné la gravité de leur retard. Dans sa revue d'ensemble, J. Boisse indique que l'arriération mentale est le facteur commun à la majorité des amino-acidopathies primaires, les premières observations concernant surtout des sujets sévèrement touchés sur le plan intellectuel. Le degré d'atteinte mentale est variable. Chou et collaborateurs ont rapporté une étude anatomo-clinique chez un enfant de un an atteint d'homocystinurie. Le syndrome neurologique intra-vitam avait été caractérisé par des troubles psychomoteurs graves, hypertonie diffuse, rigidité spastique, grasping, signes pyramidaux bilatéraux. On a trouvé avant tout une dégénérescence spongieuse du névraxe, intéressant la substance blanche hémisphérique, prédominant à la jonction substance blanche - cortex, le tronc cérébral, le cervelet, la moelle ; on trouve également une gliose astrocytaire, type Alzheimer II, dans les couches profondes du cortex. Enfin, des anomalies qui ne sont généralement pas associées à une dégénérescence spongieuse du névraxe ont été constatées ici : micropolygyrie, hypoplasie du corps calleux. Ces aspects anatomo-pathologiques n'ont d'ailleurs pas été signalés dans d'autres observations, et inversement des cas de dégénérescence spongieuse du névraxe récemment décrits ne comportent pas d'homocystinurie. On pourrait donc penser à une association lésionnelle fortuite si les colorations histochimiques n'avaient permis de constater dans la substance blanche un déficit en certains acides aminés soufrés, en particulier dans les zones de forte spongiose. La relation de causalité semble donc établie, sinon expliquée.

Dans la plupart des cas, on trouve une hyperexcitabilité nerveuse, et Schimke observe dans un cas une « dépression nerveuse grave », dans un autre cas, une schizophrénie aiguë. Les 8 électro-encéphalogrammes pratiqués ont donné des tracés perturbés, dont 2 cas avec niveau intellectuel normal. Cet auteur relève chez 3 malades des crises convulsives, qu'il rattache à des thromboses artérielles ou veineuses probables. Chez 2 adultes, une

hémiatrophie a été interprétée comme séquelle d'une thrombose intra-crânienne très précoce.

Boisse souligne que les convulsions sont très souvent présentes dans les amino-acidopathies, mais il incrimine surtout le déficit en pyridoxine.

• *Les manifestations oculaires :*

Dans l'homocystinurie, on trouve un signe quasi pathognomonique dont la constatation doit faire systématiquement rechercher le trouble métabolique de la méthionine : *l'ectopie du cristallin.* Ce signe, d'apparition tardive, est fréquent, sinon constant, à partir de la cinquième année. C'est une luxation unilatérale, mais parfois bilatérale, avec iridonesis, microsphérophakie, myopie, voire cécité : l'ectopie du cristallin peut se compliquer de décollement et d'atrophie de la rétine, de glaucome. Le cristallin a tendance à plonger en arrière et en bas dans la chambre antérieure, ce qui accroît la tension oculaire : un glaucome aigu a pu être le signe révélateur, comme le montrent les observations de Gaudier. Carson, Arnott constatent une atteinte dégénérative des fibres de la zonula de Zinn ; mais une étude enzymatique n'a pas retrouvé au niveau de ce tissu le déficit en cystathionine-synthétase constaté dans le foie et le cerveau.

Dans une observation princeps de Gerritzen, concernant un nourrisson d'un mois, l'atteinte oculaire de l'homocystinurie était une cataracte bilatérale de type zonulaire.

Nous verrons, à propos du diagnostic différentiel, que l'ectopie du cristallin doit faire penser également au syndrome de Marfan, l'étude biologique faisant la distinction entre deux anomalies métaboliques congénitales d'aspect clinique assez voisin.

• *Les manifestations cutanées :*

Une hypopigmentation des téguments est signalée dans la plupart des cas, ce qui donne aux malades un aspect qui, d'emblée, frappe l'observateur. Les cheveux sont blonds, ou même décolorés, ivoire ; cheveux fins, en fil de nylon, blonds et bouclés. Mais l'examen histologique des cheveux reste normal, en particulier

la teneur en acides aminés n'est pas modifiée. CARSON, qui a étudié deux de ses cas, signale une anomalie du test à l'acridine orange : après coloration par ce composé, l'examen en lumière ultra-violette donne une fluorescence rouge : anomalie retrouvée d'ailleurs dans l'acidurie argino-succinique (JARRETT) et qui proviendrait d'une altération des liaisons S=S.

SCHIMKE constate chez ses malades les plus âgés des cheveux rares et raides, des pores dilatés sur le visage.

• *Les manifestations digestives :*

Observées dans de nombreuses amino-acidopathies, elles n'existent pas dans l'homocystinurie, sauf au niveau du foie. La glande hépatique peut être augmentée de volume, mais dans une faible proportion des cas : jamais dans la série de SCHIMKE, rarement dans celle de CARSON. Toutefois, si la fonction hépatique demeure normale, toutes les vérifications font état d'une surcharge graisseuse du foie.

• *Les troubles circulatoires périphériques :*

Ils sont, parmi les manifestations des acido-aminopathies, surtout le fait de l'homocystinurie : on a décrit des anomalies de la circulation artériolo-capillaire, avec présence de taches congestives, de livédo réticulaire au niveau du tronc, des membres, et surtout de rougeur souvent intense des pommettes, à la fois congestive et télangiectasique : ce que les auteurs anglo-saxons traduisent par l'expression flush malaire.

• *Les manifestations cardio-vasculaires, les troubles sanguins :*

Ils sont d'autant plus importants qu'ils sont responsables d'accidents cliniques graves, et parfois même de la mort du malade. Les deux ordres de complications sont donc liés. Dans l'homocystinurie, les anomalies plaquettaires se présentent selon les descriptions de MAC DONALD, comme une augmentation de l'adhésivité des plaquettes. Et comme, par ailleurs, les parois vasculaires sont altérées, on comprend que l'anomalie métabolique donne lieu

à des manifestations thrombo-emboliques dans tous les territoires, à la fois symptôme et complication évolutive de l'affection. On a enregistré, chez l'enfant, des cas de mort subite provoquée par une oblitération thrombosique des coronaires, des vaisseaux cérébraux. *In vitro,* Mac Donald a réalisé sur du sang normal les altérations de l'homocystinurie en ajoutant la méthionine, la cystine, l'homocystine. Un régime alimentaire pauvre en méthionine pourrait donc diminuer l'atteinte plaquettaire et ainsi le risque de thrombose. Mais un tel régime ne corrige que rarement l'homocystinurie, d'autant plus que pour être toléré, il faut lui adjoindre la cystine, ce qui compromet la correction finale.

Les symptômes cardio-vasculaires se manifestent comme des accidents de thromboses vasculaires, par altération de la paroi vasculaire et par augmentation de l'adhésivité plaquettaire. Sur le plan clinique, l'expression est très variée, d'autant plus qu'elle provient et de thromboses artérielles et de thromboses veineuses.

Pour les premières, les thromboses artérielles, le secteur le plus fréquemment atteint est le réseau coronarien ; on pourra ainsi observer, chez des sujets jeunes, des infarctus répétés du myocarde. Les carotides, la circulation cérébrale risquent également d'être atteintes par des thromboses artérielles, avec pour traduction clinique des crises convulsives, des hémiplégies, des ictus. Au niveau de la circulation artérielle des membres, les thromboses vont entraîner des signes d'ischémie plus ou moins étendue. Ont été également observées des oblitérations thrombosiques de l'aorte abdominale, des artères rénales, avec atrophie rénale et hypertension artérielle.

Pour les secondes, les thromboses veineuses, on risque d'observer des infarctus pulmonaires à répétition, parfois massifs, brutalement constitués ; des tableaux de thrombophlébites des membres, qu'elles soient profondes ou superficielles. Enfin, il a été enregistré des oblitérations de la veine cave inférieure, des veines rénales, du système porte.

A l'auscultation, il n'est pas rare de constater des signes cardiaques anormaux, des souffles diastoliques ou systoliques ; les tracés électrocardiographiques sont perturbés par des troubles du

rythme, des signes d'insuffisance coronarienne, récente ou déjà ancienne. Ces complications cardio-vasculaires enrichissent le tableau clinique et surtout commandent le pronostic vital, car les sujets atteints d'homocystinurie risquent de mourir précocement, par accident vasculaire cérébral, par infarctus du myocarde, la notion de mort subite dans le jeune âge étant fréquente chez les fratries de malades identifiés.

Ces accidents cardio-vasculaires et hématologiques risquent en outre de compliquer les interventions chirurgicales, les explorations instrumentales, et même toute ponction artérielle ou veineuse, susceptible d'être le point de départ de thromboses extensives. J. Boisse résume les données anatomo-pathologiques trouvées dans la littérature, dans les travaux de Carson en particulier, concernant le système vasculaire.

> « Anatomiquement, écrit-il, un segment quelconque du système vasculaire peut être atteint, mais plus particulièrement les troncs de gros et de moyen calibres. La paroi est modifiée par des épaississements annulaires étagés en hauteur, qui diminuent la lumière vasculaire et sont parfois séparés par des portions dilatées. Le vaisseau peut être obstrué par des thrombi plus ou moins organisés. Chez un même sujet, on constate souvent des lésions multiples d'âge évolutif différent. »

Histologiquement, l'intima est amincie alors que la média est épaissie, ses fibres élastiques sont fragmentées, dissociées, séparées par un abondant tissu interstitiel. L'étude histochimique pratiquée par Carson a mis en évidence une altération des mucopolysaccharides des parois artérielles. Ce tableau cardio-vasculaire prééminent donne à l'homocystinurie un nouvel élément de rapprochement avec la maladie de Marfan, mais dans cette dernière, on trouve un anévrysme aortique disséquant, une insuffisance aortique, qui manquent dans l'anomalie métabolique qui nous occupe ici.

- *Les troubles osseux, les anomalies morphologiques :*

Gaudier et ses collaborateurs ont fait figurer parmi les caractéristiques de l'homocystinurie des troubles osseux des membres inférieurs, genu valgum, pied creux, élargissement métaphysaire et ostéoporose.

Dans sa série de 38 cas relevés dans 20 familles, SCHIMKE constate la fréquence de la dolichosténomélie : c'est-à-dire d'extrémités longues et minces. Chez plusieurs adultes, la taille dépassait 1,82 m ; une déformation thoracique antérieure était fréquente, surtout sous la forme de thorax en entonnoir. On trouve encore des scolioses et aussi une ostéoporose généralisée, inconnue dans le syndrome de Marfan vrai. Cette ostéoporose a souvent provoqué la déformation dite « vertèbre de poisson ». Des fractures latentes ne sont pas rares, de même que des genu valgum, des pieds plats orientés vers l'extérieur ; SCHIMKE constate que plusieurs de ses malades ont une démarche « à la Charlot ».

Le palais est souvent étroit, creux, les dents se chevauchent, saillent souvent (incisives), ce qui provoque des extractions dentaires et une correction orthodontique chez plusieurs petits malades.

VI. — DIAGNOSTIC POSITIF ET DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

La détection d'un taux anormalement élevé d'homocystine dans les urines est possible grâce à des tests biochimiques simples.

Dans les urines, la présence d'acides aminés soufrés est détectée grâce à une réaction simple utilisant le cyanure et le nitroprussiate. Cette réaction est en principe révélatrice de la présence de cystine ; mais les méthodes chromatographiques précisent qu'il s'agit en réalité d'un dérivé voisin, la l-homocystine, qui chez les sujets normaux est absente de l'urine. Les dosages établissent la rétention sanguin et l'excrétion anormale de ce corps, sans modification de sa clearance rénale. Les taux urinaire et plasmatique de la cystine ne sont pas modifiés, alors qu'il existe une élévation de la méthionine plasmatique, sans augmentation de son excrétion rénale. L'administration orale de méthionine n'entraîne paradoxalement qu'une discrète augmentation de l'excrétion d'homocystine, par contre la méthionine est alors éliminée en excès, avec une franche augmentation de sa clearance rénale. Gaudier et ses collaborateurs ont insisté récemment sur la relative facilité du diagnostic clinique de l'homocystinurie. L'électrophorèse sur papier, à pH 3,9 après peroxydation, confirme la présence anormale d'homocystine dans les urines.

Uhlendorf et Mudd, en 1968, ont mis en évidence le déficit enzymatique de l'homocystinurie dans la culture des fibroblastes cutanés. Ils ont pu, en effet, établir que l'activité de la cystathionine synthétase était très diminuée par rapport aux activités des

cultures de fibroblastes cutanés provenant de sujets normaux. Cette méthode présente un intérêt pratique puisqu'on ne trouve des taux élevés de l'enzyme que dans peu d'organes ; en particulier, les leucocytes en sont dépourvus. Une activité élevée de l'enzyme a été également constatée dans les cultures de cellules fœtales présentes dans le liquide amniotique prélevé par voie trans-abdominale, entre la douzième et la vingtième semaine de la grossesse : il serait donc possible d'établir le diagnostic d'homocystinurie pendant la vie intra-utérine, par l'étude des cultures de ces cellules.

Mais un gros intérêt théorique et pratique réside dans le diagnostic différentiel entre homocystinurie et maladie de Marfan, dans laquelle le trouble métabolique consiste en une hydroxyprolinurie. L'aspect morphologique des malades atteints est assez analogue, de même que l'ectopie du cristallin ; la réaction de Brand, coloration rouge des urines, est commune à l'homocystine et à la cystine.

C'est la constatation de l'ectopie cristallienne qui risque d'évoquer *a priori* la maladie de Marfan, qui elle aussi donne lieu à une morphologie longiligne, à des atteintes cardio-vasculaires. Les éléments les plus importants du diagnostic différentiel seront apportés par :

— l'étude familiale, qui révèle une hérédité différente : il s'agit en effet d'une transmission héréditaire dominante dans la maladie de Marfan, récessive dans l'homocystinurie ;
— l'existence ou l'absence de l'arriération mentale ; elle est fréquente, mais inconstante et d'importance variable, dans l'homocystinurie, elle manque dans la maladie de Marfan ;
— l'association toujours possible d'un syndrome de Marfan et d'une atteinte neuropsychique.

D'autres nuances à rechercher soigneusement :

— en particulier, les signes cardio-vasculaires sont différents, puisque dans le syndrome de Marfan, on trouve surtout un anévrysme disséquant de l'aorte, une insuffisance aortique ; et dans l'homocystinurie, des thromboses artérielles et veineuses des troncs de gros et de moyen calibres : coronaires, vaisseaux cérébraux et rénaux. Dans les deux cas toutefois, ces atteintes peu-

vent manquer durant un temps plus ou moins long, ou se limiter à la perception de souffles difficiles à interpréter ;

— l'arachnodactylie : sa forme vraie est rare ; la dolichosténomélie ne devient apparente que dans la deuxième enfance et manque dans le jeune ; or, c'est l'inverse qui est observé dans le syndrome de Marfan ;

— l'ostéoporose, qui est propre à l'homocystinurie, n'apparaît que tardivement.

Dans les séries de cas rapportées par Carson, par Gerritsen, on peut remarquer que bien des fois le premier diagnostic en date a été celui de syndrome de Marfan, et ce n'est que par la suite qu'une rectification est intervenue au bénéfice de l'homocystinurie. Ces auteurs insistent sur les caractères communs aux deux affections, certains aspects morphologiques, possibilité d'atteintes cardio-vasculaires et surtout d'ectopie cristallinienne.

— La subluxation postérieure du cristallin est fréquente dans l'homocystinurie et peut, comme dans le syndrome de Marfan, s'accompagner de myopie, de décollement de la rétine, de glaucome.

— Sur le plan osseux, l'ostéoporose diffuse intense est constante dans l'homocystinurie et n'est jamais trouvée dans la maladie de Marfan. Dans l'anomalie métabolique ici étudiée, l'ostéoporose vertébrale, les tassements vertébraux, les fractures spontanées sont donc des éléments de diagnostic positif.

— Enfin les anomalies cardio-vasculaires sont très différentes ; dans la maladie de Marfan : atteinte de la partie initiale de l'aorte, dilatation anévrysmale du sinus de Valsalva, anévrysmes disséquants ; dans l'homocystinurie, nous l'avons vu, thromboses vasculaires, artérielles et veineuses, avec selon leurs localisations, des accidents cérébraux, cardiaques, des ischémies des membres.

— Dans l'homocystinurie, l'atteinte cardiaque peut se manifester par des troubles du rythme, un souffle systolique au foyer pulmonaire, sans insuffisance aortique.

— Le retard mental, inconstant encore que fréquent dans l'homocystinurie, manque dans le syndrome de Marfan.

— Enfin, une étude génétique aboutit à une conclusion décisive, puisque la transmission de l'homocystinurie se fait selon le mode récessif autosomique, alors que celle de la maladie de Marfan se fait selon le mode dominant.

Le diagnostic, en définitive, est biologique.

Dans une première étape, on découvre en cas d'homocystinurie une réaction de Brand positive. Mais cette réaction n'est qu'un élément d'orientation, puisqu'elle ne permet pas de distinguer la cystine de l'homocystine. De plus, elle peut être négative dans l'homocystinurie, lorsque le régime est pauvre en protéines.

Le diagnostic ne sera affirmé que par la mise en évidence d'une tache importante d'homocystine par chromatographie ou, mieux, par électrophorèse en haut voltage des acides aminés urinaires.

On peut également, par ponction hépatique, mettre en évidence le défaut de cystathionine synthétase. La peau et les cellules du sang sont normalement dépourvues de cet enzyme et ne peuvent donc pas être utilisées pour l'étude enzymatique et le diagnostic.

En pratique, on sera surtout amené à réorienter un diagnostic initial de syndrome de Marfan vers celui d'homocystinurie.

C'est à cette question que J. Boisse consacre quelques lignes qui résument bien le problème et sa solution :

Au total, écrit-il, une analyse soigneuse des symptômes et des antécédents personnels et familiaux peut réorienter *cliniquement* un diagnostic de maladie de Marfan vers celui d'homocystinurie. Cependant, l'absence d'atteinte mentale et/ou d'antécédents familiaux analogues est possible, et dans ce cas le diagnostic est *biochimique :* l'homocystinurie s'oppose ici à l'hydroxyprolinurie de la maladie de Marfan ; celle-ci est fréquente, mais inconstante, et c'est la recherche systématique de l'homocystinurie, constante dans l'anomalie métabolique étudiée, qui devra être entreprise.

Cette recherche systématique de l'homocystinurie doit donc s'adresser désormais chaque fois qu'un malade présente un aspect morphologique évoquant la maladie de Marfan, ou une ectopie cristallienne dont une origine traumatique a pu être écartée. Un premier dépistage est aisément réalisé par la réaction de Brand,

avec coloration rouge des urines, commune à l'homocystine et à la cystine. De telles enquêtes systématiques permettent le dépistage de cas dans les familles de malades avérés, et aussi la réidentification de cas considérés comme syndrome de Marfan, cette recherche faisant entrevoir dès maintenant la grande fréquence de l'homocystinurie, peut-être proche de la fréquence de la phénylcétonurie.

VII. — ESSAIS THERAPEUTIQUES

Ce chapitre sera malheureusement très bref, puisque les tentatives réalisées à ce jour se sont soldées par des échecs. Certes, il s'agit d'une erreur métabolique congénitale, donc irréversible dans l'état actuel de nos connaissances. Mais on pouvait espérer qu'avec des moyens appropriés, on mettrait l'enfant à l'abri des conséquences de ce dysmétabolisme, comme on y est si magnifiquement parvenu dans la phénylcétonurie. Régime et traitement, intervenant très précocement, peuvent éviter l'arriération mentale profonde, l'idiotie, qui jusqu'ici étaient l'aboutissement fréquent de l'évolution.

Il semble que jusqu'ici des résultats de cet ordre ne puissent être escomptés dans l'homocystinurie. Un régime pauvre en méthionine ne modifie nullement le trouble métabolique. De même, un apport supplémentaire en cystéine, nécessaire à un régime restrictif en méthionine, est sans effet, puisqu'il va à l'encontre de la restriction en méthionine.

GAUDIER et ses collaborateurs, ayant tenté un traitement par vitamine B6, en signalent l'échec.

CONCLUSIONS

I. — Déjà soupçonnés depuis longtemps, des tableaux anatomo-cliniques provenant d'une erreur métabolique dans l'utilisation des acides aminés ont été groupés récemment sous le terme d'amino-acidopathies, et en même temps dissociés les uns des autres, selon l'acide aminé impliqué. Il avait déjà été possible d'identifier la phénylcétonurie, de la dépister précocement et systématiquement, de lui opposer des mesures préventives telles que l'arriération mentale par laquelle s'exprime ce trouble, peut être totalement évitée.

II. — Une autre amino-acidopathie, connue maintenant depuis huit ans, et qui paraît presque aussi fréquente que la phénylcétonurie, consiste en une homocystinurie, également congénitale et familiale. Elle s'exprime sur le plan anatomo-clinique par des manifestations neuropsychiques, l'arriération mentale étant possible mais non constante ; par des troubles oculaires, essentiellement ectopie du cristallin avec troubles visuels, voire cécité, glaucome ; des troubles cutanés, par hypopigmentation de la peau, décoloration des cheveux ; par des troubles de la circulation périphérique, des accidents cardio-vasculaires à type de thromboses artérielles et veineuses, provenant à la fois d'une altération des parois vasculaires et d'anomalies plaquettaires, d'une stéatose hépatique sans retentissement fonctionnel ni clinique, des troubles osseux enfin, à type d'ostéoporose surtout vertébrale et d'une morphologie anormale.

III. — La tare se transmet sur le mode récessif : dans les familles d'un malade décelé, on trouve d'autres cas soit complets, soit dis-

sociés ; on relève parfois une notion de consanguinité. Quant au trouble métabolique lui-même, il semble en rapport avec une insuffisance enzymatique sur la voie du métabolisme de la méthionine.

IV. — Le diagnostic positif est clinique et biologique ; le diagnostic différentiel se pose surtout avec le syndrome de Marfan, qui est commandé par une hydroxyprolinurie, sans arriération mentale, les manifestations vasculaires et cardiaques différant dans leur nature essentiellement aortique. En l'état actuel de nos connaissances, il n'existe pas de moyens thérapeutiques susceptibles de prévenir les conséquences de l'anomalie métabolique ; ces malades sont menacés d'une évolution fatale par accidents thrombotiques cérébraux ou coronariens.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
JULIEN-MARIE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROBERT MALLET

BIBLIOGRAPHIE

ARNOTT (E.J.), GREAVES (D.P.). — Ocular involvement in homocystinuria. (*Brit. Journ. Ophthalm.*, décembre 1964, **46**, pp. 688-698.)

BADOUAL (J.). — Homocystinurie et maladie de Marfan. (*Presse Méd.*, 21 mai 1966, **74**, p. 1344.)

CARSON (N.A.J.), NEILL (D.W.). — Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. (*Arch. Dis. Child*, octobre 1962, **37**, pp. 505-513.)

CARSON (N.A.J.), CURSWORTH (D.C.), DENT (C.E.), FIELD (C.M.B.), NEILL (D.W.), WESTALL (R.G.). — Homocystinuria. (*Arch. Dis. Child.*, 1963, **38**, pp. 425-436.)

CARSON (N.A.J.). — Homocystinuria ; clinical and pathological review of ten cases. (*Journ. of Ped.*, mars 1965, **66**, pp. 565-583.)

CHOU (S.M.), WAISMAN (H.A.). — Spongious degenerescence of central nervous system. A case with homocystinuria. (*Arch. of Path.*, avril 1965, **79**, pp. 357-363.)

GAJDOS (A.). — Un nouvel amino-acide sulfuré présent dans les urines des sujets homocystinuriques. (*Presse Méd.*, 28 janvier 1967, **75**, p. 256.)

— La déficience enzymatique de l'homocystinurie mise en évidence dans la culture des fibroblastes cutanés. (*Presse Méd.*, 16 novembre 1968, **76**, p. 2102.)

GAUDIER (B.), FRANÇOIS (P.), BISERTE (G.), NUYTS (J.P.), BOMBART (E.). — L'homocystinurie (à propos d'une observation). (*Pédiatrie*, 1966, **21**, pp. 889-894.)

— A propos de trois observations. (*Pédiatrie*, 17 octobre 1967, **22**.)

Gerritzen (T.), Vaughn (J.G.), Waisman (H.A.). — The identification of homocystine in the urine. (*Biochem. Biophys. Research Commun.*, 19 décembre 1962, **9**, pp. 493-496.)

Gerritzen (T.), Waisman (H.A.). — Homocystinuria, an error in the metabolism of methionine. (*Pediatrics*, 1964, **33**, pp. 413-423.)

Hall (W.K.). — A metabolic study of homocystinuria. (*Fed. Proc.*, 1965, **24**, pp. 470-477.)

Komrower (G.M.), Wilson (V.K.). — Homocystinuria. (*Proc. Roy. Soc. Med.*, novembre 1963, **56**, pp. 996-997.)

Mudd (S.H.). — Homocystinuria ; an enzymatic defect. (*Science*, 27 mars 1964, **143**, pp. 1443-1445.)

Nouailhat (F.). — L'homocystinurie. (*Presse Méd.*, 13 juin 1964, **72**, p. 1761.)

Perry (T.L.), Hansen (S.), Bar (H.P.), Mac Dougall (L.). — A new sulfured aminoacid present in urines of homocystinuric patients. (*Science*, 1966, n° 152, pp. 776-783.)

Schimke (R.N.), Mackusick (V.A.), Huang (T.H.), Pollack (A.D.). — Homocystinuria. Studies of 20 families with 38 affected members. (*Journ. Am. Med. Assoc.*, 30 août 1965, **193**, pp. 711-719.)

Thomas (R.P.), Hollowell (J.G.), Peters (H.J.), Coryell (M.E.), Lester (R.H.). — Homocystinuria and ectopia lentis in Negro family. (*Journ. Am. Med. Assoc.*, 31 octobre 1966, **198**, pp. 560-562.)

Uhlendorf (B.W.). — Enzymatic defect of homocystinuria ; objected in skin fibroblast culture. (*Science*, 1968, **160**, pp. 1007-1112.)

Waisman (H.A.). — Homocystinuria : an error in the metabolism of methionine. (*Pediatrics*, mars 1964, **33**, pp. 420-423.)

White (H.H.). — Homocystinuria. (*Trans. Am. Neurol. Assoc.*, 1964, **89**, pp. 24-27.)

Citons une étude d'ensemble des amino-acidopathies :

Boisse (J.). — Essai d'une orientation clinique dans le diagnostic des amino-acidopathies. (*Presse Méd.*, 20 et 27 avril 1968, 4 mai 1968, **76**, pp. 903-906, 1001-1004, 1063-1066.)

Imprimerie R. Foulon & Cie, 29, rue Deparcieux, Paris-XIV^e^